

## Review

〈スペシャリストシリーズ：8. そこが知りたい肺高血圧症〉

## 肺高血圧の血行動態診断： 肺血管抵抗・キャパシタンス・インピーダンスから考える

宗内 淳

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 小児科

### Comprehensive Hemodynamic Assessments for Pulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Resistance, Capacitance, and Impedance

Jun Muneuchi

Department of Pediatrics, Kyushu Hospital, Japan Community Healthcare Organization, Fukuoka, Japan

Therapeutic strategies must be based on appropriate evaluation in pediatric pulmonary hypertension because of the diversity of its pathophysiology. Pulmonary arterial pressure is expressed as the product of pulmonary blood flow and pulmonary vascular resistance (R); however, pulmonary circulation exhibits high arterial capacitance (C), so circulatory resistance is the impedance defined as the combined resistance of R and C. Typically, C is expressed as the pulmonary stroke volume divided by the pulmonary artery pulse pressure, and the product of R and C is the time constant  $\tau$ , which reflects the temporal changes in the pulmonary blood capacity. The time constant  $\tau$  depends on age, heart rate, and left-atrial pressure. When the hyperbolic curve-plotting RC (RC coupling) is assessed, alterations in the C value in response to the R value are non-negligible in practical clinical settings. Therefore, C more sensitively reflects alterations in the pulmonary vascular beds. The pathophysiological factors of pediatric pulmonary hypertension are classified into left-to-right shunt due to congenital heart disease, left-heart obstructive disease, or left-heart diastolic dysfunction, alveolar hypoxemia, pulmonary vascular obstructive disease, and pulmonary vascular maldevelopment. The extent to which these five pathological factors contribute to pulmonary hypertension must be known. Consequently, it will be helpful to observe alterations in pulmonary arterial pressure as well as RC couplings while modifying each pathological factor during the appropriate evaluations in pediatric pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary vascular resistance, capacitance, impedance, time constant

小児の肺高血圧はその病態の多様性故に適正な評価を行い、治療方針を決定することが望ましい。本来、肺動脈圧は肺血流量と肺血管抵抗(R)の積で表されるが、高い血管キャパシタンス(C)を持つ肺循環では、RとCの合成抵抗(インピーダンス)として捉える必要がある。Cは肺への一回拍出量を肺動脈の脈圧で除したものと表され、RとCの積は時定数 $\tau$ となり変時的肺血管容量を反映する。時定数 $\tau$ は年齢、心拍数、左房圧により若干変化する。RとCをプロットした双曲線(RC連関)をみた場合、実臨床で取り扱うR値においてC値の変化は無視できず、C値の変化はより鋭敏に肺血管床の状態を反映する。小児の肺高血圧の主たる病態は先天性心疾患による左右短絡、左心狭窄病変、肺胞低換気、肺血管閉塞性病変および肺血管床低形成であり、この5病態がどの程度寄与しているかを知ることが肺高血圧の血行動態診断として重要である。各病態因子を修飾しつつ肺動脈圧の変化やRC連関を確認することが肺高血圧の適正診断において有用であろう。

著者連絡先：宗内 淳 (E-mail: jmune@msn.com)

〒806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1 独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院 小児科

doi: 10.9794/jspccs.40.175

## 緒 言

小児の肺高血圧は、その病態の多様性故に成人のそれとは少し異なる視点を持つ必要がある。小児肺高血圧の病因で最多となる先天性心疾患の関与は、肺循環駆動圧や肺血流量の可変性をもたらす一方、胎生期から生後にかけての肺循環の大きな変化は、血管緊張度（トーンズ）低下により肺血管抵抗を劇的に低下させるため、解剖学的要因のみならず時間的要因の影響を受けることが小児肺高血圧の特徴とも言える。体循環と肺循環の相違を Table 1 に示す。体循環は、それに連結する多数の臓器や骨格筋により構成される高い血管抵抗に抗うのに十分な駆動圧が必要となるのに対し、肺循環は、非常に低い肺血管抵抗と高い循環許容量（キャパシタンス）のため著しい低圧循環として挙動する。実際、運動時に循環血流量が 5~6 倍に増加しても肺動脈圧はほとんど変化しないことが知られている<sup>1)</sup>。小児循環器診療ではこの体肺循環双方を把握することが基本となるが、肺循環は心室機能のみならず、年齢、先天性心疾患による肺血流多寡、外呼吸の状態による肺胞低酸素、肺血管閉塞性病変および肺血管床成長等の因子に修飾されるため、それらの因子がどのように肺高血圧に寄与しているかを適正に診断することが重要となる。

肺高血圧の病態診断を深めるために、心エコー図、心臓カテーテル検査、心臓 MRI 検査、CT 検査等の画像および機能診断が行われる。しかし、これら様々な診断方法の進歩によってもなお、侵襲的右心カテ

テル検査が肺循環評価の主軸であり、肺動脈圧と肺血流量の実測により間接的に肺血管の状態を知り、それらの各循環因子に基づいた治療方針を展開することが望まれる。本稿では、肺高血圧に関わる各循環因子の評価を実際どのように行い、臨床に還元してゆくかを解説したい。

## 肺循環の特性

循環の基本 3 要素である肺動脈圧（肺循環駆動圧）(P)、肺血流量(Q)、肺血管抵抗(R)は Ohm の法則に従い以下の平衡関係を維持する。

$$P = Q \times R \quad (\text{式 1})$$

先天性心疾患による短絡や狭窄の存在は P を変化させ、R が不変ならば、それに応じて Q もまた変化する。各因子において、P (肺動脈平均圧として) < 20 mmHg,  $Q \approx 4 \sim 5 \text{ L}/\text{分}/\text{m}^2$ ,  $R < 3 \text{ Wood unit} \cdot \text{m}^2$  が正常範囲であると考えられる<sup>2)</sup>。また定常流において、Q は Poiseuille の法則から以下のようにも表される。

$$Q = \frac{P \pi r^4}{8 \eta l} \quad (\text{式 2})$$

ここで r は血管径、 $\eta$  は血液粘性、l は血管長を表す。式 1 と 2 より

$$R = \frac{P}{Q} = \frac{8 \eta l}{\pi r^4} \quad (\text{式 3})$$

となり、血管抵抗は単純にその循環を担う血管径と長さに依存することになる。肺循環の抵抗成分を担う径 200  $\mu\text{m}$  以下の血管は生後 10 日前後で中膜平滑筋層が急速に弛緩し、以後生後 3 か月頃まで緩徐にこの反応は続く。従って生後 2 か月までは急速な肺動脈径の拡大がみられ、これは 4 歳頃まで続くとされる<sup>3)</sup>。血管径が大きくなれば指数関数的に R は減少するため、胎生期から生後に生じる肺血管の成熟と血管径の増加は R を大きく低下させる。しかしながら、前述の通り肺循環は非常に高い循環許容量を持つため、肺血管キャパシタンス(C)の因子を看過できない。C は一般的に以下の式で表される。

$$C = \frac{SV}{PP} \quad (\text{式 4})$$

ここで SV (stroke volume) は肺一回拍出量, PP (pulse pressure) は肺動脈の脈圧 (収縮期圧と拡張期

Table 1 体循環と肺循環の相違

	体循環	肺循環
解剖学的特徴	血管壁・平滑筋層 厚い 多くの血管は組織の内部に存在 筋組織内の血管が抵抗の主成分	血管壁・平滑筋層 薄い 肺胞気圧の影響をうける 吸気により血管径が拡大
血液量	全血液量の約 90%	全血液量の約 10%
心拍出量	4~5 L/分/m <sup>2</sup>	4~5 L/分/m <sup>2</sup>
血圧	高圧：平均圧 90 mmHg 還流圧：80~90 mmHg	低圧：平均圧 8~15 mmHg 還流圧：10 mmHg
血管抵抗	高：10~20 Wood unit · m <sup>-2</sup>	低：1.5~2.5 Wood unit · m <sup>-2</sup>
循環調節	自律神経による各臓器の血管収縮 レニン・アンギオテンシン系	低酸素による血管収縮 エンドセリンなど血管作動物質
低 O <sub>2</sub> 血症	血管拡張	血管収縮
高 CO <sub>2</sub> 血症	血管拡張	血管収縮

圧の差)を表す。Cの正常値は健康成人においては $3.2 \pm 0.9 \text{ mL/mmHg/m}^2$ とされる<sup>4)</sup>。小児の正常値に関する報告はないが乳児心室中隔欠損における検討では $2.7 (2.2 \sim 3.3) \text{ mL/mmHg/m}^2$ であり、成人のそれよりも若干低値であると考えられる<sup>5)</sup>。そこで肺循環を、脈圧を加味した交流RC並列回路と捉え、肺循環インピーダンス(Z)(交流回路の抵抗=拍動抵抗)を知る必要がある(Fig. 1)。抵抗成分を流れる血流を $Q_R$ とし、キャパシタンス成分を流れる血流を $Q_C$ としたならば、抵抗成分とキャパシタンス成分にかかるPは等しいため以下のようになる。

$$Q_R = P \times R^{-1}$$

$$Q_C = P \times \left( \frac{1}{j\omega C} \right)^{-1}$$

ここでjは虚数、 $\omega$ は振動角(=心周期)を表し、キャパシタンス成分にかかる抵抗は $1/j\omega C$ となる。Qは実部 $Q_R$ ベクトルと虚部 $Q_C$ ベクトルの合成ベクトルとして示されるため三平方の定理より以下のようになる。

$$\dot{Q} = \dot{Q}_R + \dot{Q}_C = \sqrt{\left( \frac{P}{R} \right)^2 + (P\omega C)^2}$$

$$= P \times \sqrt{\frac{1}{R^2} + (\omega C)^2} \quad (\text{式 5})$$

したがってZはPをQで除した値であるので、以下のように表される。

$$Z = \frac{1}{\sqrt{\frac{1}{R^2} + (\omega C)^2}} \quad (\text{式 6})$$

式6からR上昇やC低下が循環抵抗を上昇させるためP上昇すなわち肺高血圧をもたらす。このように肺循環の真の循環抵抗を知るためにはRとCの両者を評価することが必要である。

### 肺血管キャパシタンスとは

古典的 Windkessel モデルは、動脈血管の進展性が第二のポンプとして作用するという概念のもとに、心臓から収縮期に供給されたエネルギーを血管壁の弾性エネルギーとして一時的に蓄え、拡張期にそれを放出することで拍動血流を緩衝させる血流成分を生み出すという循環モデルである<sup>6)</sup>(Fig. 2)。本来、肺動脈圧波は無数の三角関数の合成波であると捉えることができるため、肺動脈圧波を各周波数の正余弦波に分解すると(Fourier変換)、横軸にその波の周波数、縦軸にその周波数における血圧/血流量比(抵抗に相当)を取った場合に、周波数0では直線の肺動脈圧波、即ち肺動脈平均圧となり、これをQで除したものはRを表すこととなる。中間の周波数(具体的には振動角が負となる周波数)における血圧/血流量比はCを反映し、更に高い周波数における血圧/血流量比は固有インピーダンス( $Z_c$ )と呼ばれる(Fig. 3)。この $Z_c$ は反射波の影響を受けるため局所的血管形状の影響を受けやすくなり、この $Z_c$ を加味したモデルは3因子 Windkessel モデルとも呼ばれる<sup>7)</sup>。

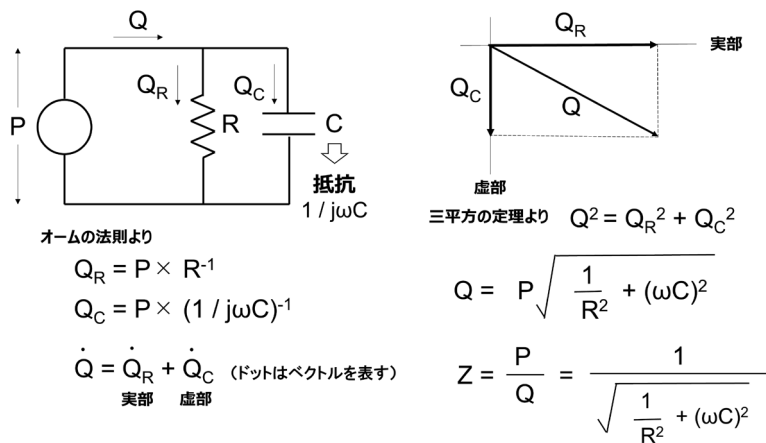


Fig. 1 肺循環をRC並列回路とした場合の肺循環インピーダンス

抵抗成分とキャパシタンス成分の各成分を流れる血流の合成ベクトルから肺循環全体の血流量を求め、肺駆動圧をそれで除すれば肺循環インピーダンスが導かれる。P: 肺循環駆動圧, Q: 肺血流量,  $Q_R$ : 抵抗成分の肺血流,  $Q_C$ : キャパシタンス成分の肺血流, R: 肺血管抵抗, C: 肺血管キャパシタンス, j: 虚数,  $\omega$ : 角振動数(心周期), Z: 肺循環インピーダンス

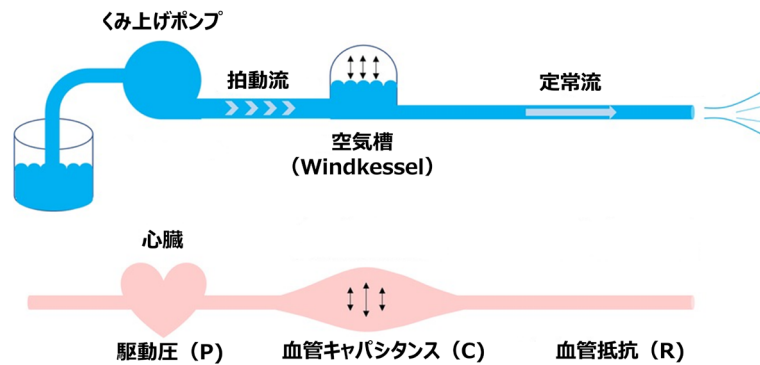


Fig. 2 古典的 Windkessel モデル

心臓から収縮期に供給されたエネルギーを血管壁の弾性エネルギーとして一時的に蓄え、拡張期のそれを放出する。血管はキャパシタンスとしての成分と抵抗としての成分を合わせもつという概念である。

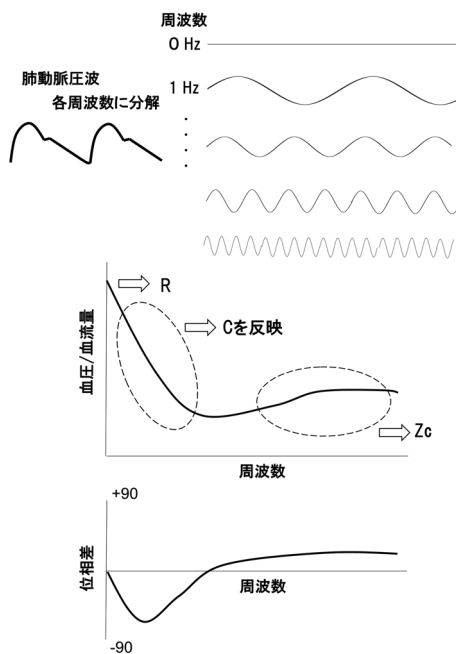


Fig. 3 肺循環インピーダンスの特性

肺動脈圧波は無数の周波数（角振動数）の波として分解され、それぞれの波に対して抵抗（血圧/血流量）を持つ（上段図）。それをプロットしたものが下段図である。周波数0が定常流としての抵抗  $R$  を反映し、中間の周波数はキャパシタンス  $C$  を反映し、高い周波数の成分は固有インピーダンス  $Z_c$  を表す。

肺血管キャパシタンス ( $C$ ) を表すいくつかの指標が知られている<sup>8)</sup> (Table 2)。厳密には「コンプライアンス」は圧力変化に応じた血管径変化を表し、「キャパシタンス」は圧力変化に応じた血流量変化を表す。「コンプライアンス」と「キャパシタンス」のいずれも圧力に対する容積変化を反映するため、ほぼ同義としてよい。臨床において、 $C$  は2つの要素、すなわち肺血管の伸展 (distension) と再開通 (recruitment) によって構成される<sup>9)</sup>。血流の増加に応じて既存の

血管が拡張する能力、つまり血管弾性の大きさが distension となり、血管の組織学的変性がこの distension を消失させる一因となる。一方、平時には全ての肺血管床に血流が分布しているわけではなく一部の血管は虚脱しており、血流増加に応じてこの虚脱した血管へ血流が再分布することを recruitment と言い、血管床の豊かさを反映する<sup>10)</sup> (Fig. 4)。Langleben らは動物実験で肺血流量を増加させた場合、生理的血流量の範囲では主として recruitment を介して血流増加に対応し、より高流量となった場合に漸増的な distension を生じることを明らかにした<sup>11)</sup>。実際、主肺動脈や左右肺動脈近位部の distension は  $C$  全体の10~15%を占めるのみであり、 $C$  の挙動は他の成分が担うことが知られている<sup>12)</sup>。したがって、この recruitment は肺循環における  $C$  決定の主要な役割を担っていると考えられる。高い recruitment 効果を実現するためには十分な肺血管床が必要であり、肺血管床の發育不全や先天性心疾患に伴う（先天性あるいは外科的な）肺血管床喪失は  $C$  を大きく低下させる。

これまでの報告によると、様々な病態に起因する肺高血圧症において  $C$  低下は予後不良因子の一つと考えられている。特発性肺動脈性肺高血圧症の成人および小児のいずれにおいても  $C$  低値は独立した予後不良因子であり、 $C$  は脳性ナトリウム利尿ペプチド値や NYHA 機能分類と逆相関すると報告されている<sup>13-16)</sup>。また先天性心疾患に関連した肺高血圧 (CHD-PH) においても同様で、Cheng らは、Eisenmenger 症候群患者 48 人を含む 111 人の成人 CHD-PH 患者において、心拍数、 $R$ 、 $C$ 、6 分間歩行試験結果の中で  $C$  低下は独立した予後不良因子であったと報告している<sup>17)</sup>。このように様々な病態に起因する肺高血圧において、 $R$  高値よりもむしろ  $C$  低値

Table 2 肺血管キャパシタンスを反映する各種パラメータ

パラメータ	単位	計算式	定義
Compliance	mm <sup>2</sup> /mmHg	(maxA-minA)/PP	圧力変化に応じた血管径変化
Capacitance	mm <sup>3</sup> /mmHg	SV/PP	圧力変化に応じた血液容量変化
Pulsatility	%	[(maxA-minA)/minA]×100	心拍動中の血管径の相対的变化率
Distensibility	%/mmHg	[(maxA-minA)/PP×minA]×100	圧力変化に応じた血管径の相対的变化率
Elastic modulus	mmHg	PP×minA/(maxA-minA)	圧変化により生じる血管径の相対的变化
Stiffness index β		Ln(sPAP/dPAP)/[(maxA-minA)/minA]	圧量変化と血管径変化の回帰直線の傾き

A: 血管断面積, SV: 一回拍出量, PP: 脈圧, sPAP: 肺動脈収縮期圧, dPAP: 肺動脈拡張期圧

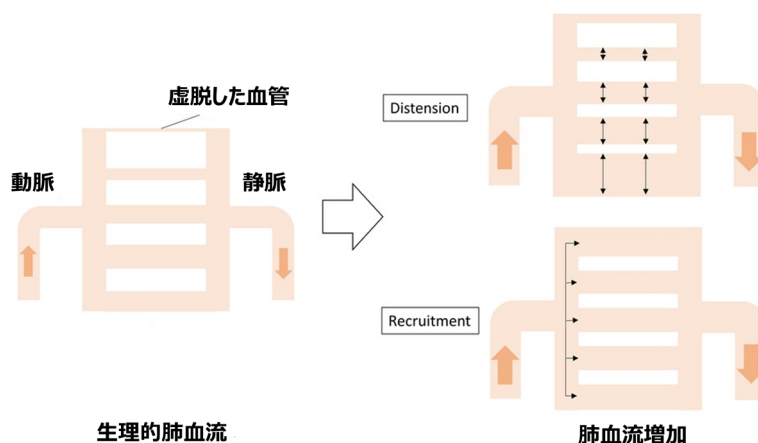


Fig. 4 肺循環における distension と recruitment

高い許容量をもつ肺循環では肺血流増加に際し、既存血管が拡張する進展 (distension) のみならず、生理的血液の範囲で虚脱した血管の再開通 (recruitment) が生じ、肺血管キャパシタンスの構成要素として重要となる。

が予後不良を反映するため、肺循環評価において C を評価することの重要性が高まると考えられる。

### 肺血管抵抗と肺血管キャパシタンスの相互関係

R と C は先述のように互いに独立した変数ではなく相互に影響し合う。この RC 連関は反比例関係となるため、その積は一定となり、以下の関係となる。

$$R \times C = \tau \quad (\text{式 7})$$

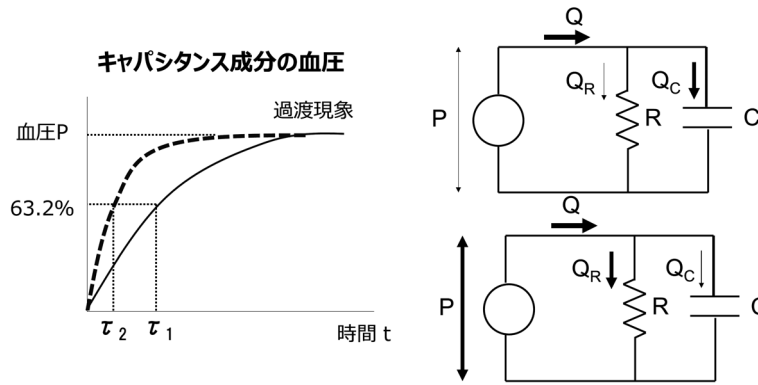
ここで  $\tau$  は時定数となる。これは以下のように説明される。時間  $t$  における肺血管キャパシタンスの成分にかかる血圧  $P(t)$  は以下のように示される (Fig. 5)。

$$P(t) = P \times \left(1 - e^{-\frac{t}{RC}}\right) \quad (\text{式 8})$$

つまり、 $t = \tau = R \times C$  の時、キャパシタンス成分にかかる血圧が全体の  $1 - e^{-1} = 63.2\%$  となることを表すので  $\tau$  が時定数とされる。肺高血圧のない健常者での  $\tau$  平均値は 0.35sec とされる<sup>18)</sup>。例えば肺高血圧を合併した心室中隔欠損症患者の肺動脈圧波を観察すると、同

じ肺動脈収縮期圧あってもその脈圧が大きい場合と小さい場合が観察され、結果として肺動脈平均圧が異なることがある。脈圧の大きいほど肺動脈圧が収縮期圧の 63.2% に低下するまでに時間がかかることになるため、 $\tau$  が大きいことを反映する。この  $\tau$  は肺血管のキャパシタンス成分が飽和される過渡現象までの時間の目安となる<sup>19-21)</sup>。したがって左右短絡があり肺血流が増加した場合、 $\tau$  が小さいとより早期にキャパシタンス成分は過渡現象に至り、血流はより抵抗成分へ流れていくこととなり ( $Q_R$  増加から  $Q_R \times R = P$  の増加を招き)、結果として循環全体の駆動圧増加を生じる (Fig. 5)。

実際に心臓カテーテル検査によって求めた R と C をプロットすると Fig. 6 のように反比例関係となる<sup>9, 22)</sup>。この RC 連関双曲線の形状を決定する因子である  $\tau$  がキャパシタンス成分の過渡現象までの時間を反映し、肺血管床の特性を反映すると言える。従来、 $\tau$  は個体間で不変と考えられていたが、実際は年齢、心拍数や左房圧などによって変化することが知られており、加齢、心拍数増加、左房圧上昇により  $\tau$  はやや低下する<sup>4, 21, 23-25)</sup>。また双曲線の性質上、R 値が高い場合は

Fig. 5 時定数 $\tau$ の特徴

時定数 $\tau$ はキャパシタンス成分にかかる血圧が最大（過渡現象）の63.2%になるまでの時間を表し、キャパシタンス成分の特性を表す（左図）。十分大きなキャパシタンスがあれば、血流の増加に際してキャパシタンス成分の血流 $Q_C$ は増加するので、全体の圧上昇は生じない。一方、キャパシタンスが小さい場合は、 $Q_C$ は早期に過渡現象に達して、抵抗成分へ流れる血流 $Q_R$ が増加してゆく、 $Q_R$ と $R$ の積によって $P$ が決まるので、 $P$ 上昇すなわち肺高血圧が生じる。

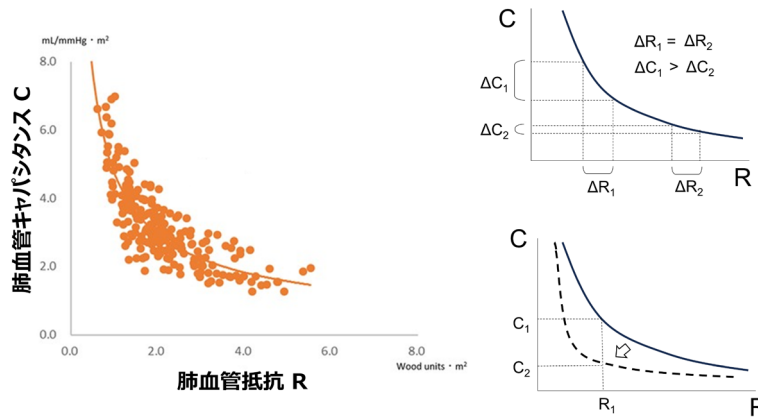


Fig. 6 RC 連関曲線

肺高血圧を合併した心室中隔欠損100例の肺血管抵抗( $R$ )と肺血管キャパシタンス( $C$ )をプロットすると左図のような反比例関係にある。 $R$ と $C$ の関係はこの双曲線上で変動する。 $R$ が高値の場合は $C$ の変動はほとんどないが、 $R$ が通常の肺血管抵抗の値をとる場合は、 $C$ の変動がより鋭敏となる（右上図）。一方で $\tau$ の変動によりこの曲線が下方へ偏位すると、同じ $R$ であっても $C$ は低下するので、 $R$ と $C$ の両者を決定することが肺循環の血管特性を知る上で重要となる。

$\tau$ が変化しても $C$ 値はほとんど変化しないものの、 $R$ 値が正常に近い場合は $\tau$ の変化により $C$ 値が鋭敏に変化するため、実臨床においては $C$ 値の変化に注視することがより鋭敏に肺血管の特性を観察できると考えられる<sup>22)</sup>。しかしながら同一個体内では $\tau$ はほぼ一定のため、治療介入を加えた場合、 $R$ と $C$ の値はこの曲線上を動くことになると考えられている<sup>26)</sup>。

### 肺高血圧診断の実際

実際の臨床では、理学所見より呼吸状態の観察やII音肺動脈成分の亢進の程度と分裂幅を覚知し、心尖部や胸骨左縁下部での拡張期ランブルの存在を注意深く聴取することが最も重要であることは言うまでもない

が、様々な画像および機能診断を併用することで病態への理解を更に深めてゆく必要がある。そもそも肺高血圧は肺循環駆動圧( $P$ )上昇と肺循環インピーダンス( $Z$ )上昇の二つの機序によって生じ（Fig. 7）、それには以下の病態が交絡している。

### 先天性心疾患による左右短絡

三尖弁以後の短絡（心室中隔欠損など）による肺循環駆動圧( $P$ )の上昇は式5の均衡を維持すべく $Q$ 増加をもたらす。つまり短絡の存在そのものが $P$ すなわち肺動脈圧の規定因子となる（Fig. 7）。しかし $C$ 値低下のためキャパシタンスが早期に過渡現象を迎えてしまうとキャパシタンス成分への血流 $Q_C$ は頭打ちとなり、より抵抗成分へ血流 $Q_R$ が増加してしまうた

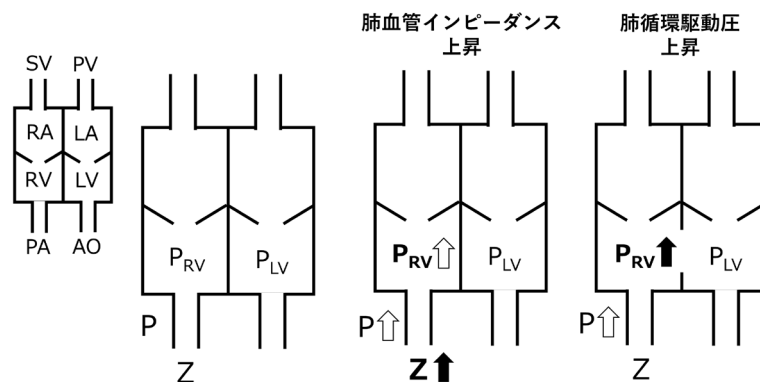


Fig. 7 肺動脈圧上昇の2つの病態

肺動脈性肺高血圧症などの疾患では肺血管インピーダンス(Z)上昇が生じるために肺動脈圧が上昇するが(中央), 左右短絡のある先天性心疾患では肺循環駆動圧( $P_{RV}$ )が左心圧に近づき上昇するため肺動脈圧が上昇する(右). 実際はこの2病態が混在していることが多い. SV: 体静脈, RA: 右房, RV: 右室, PA: 肺動脈, PV: 肺静脈, LA: 左房, LV: 左室, AO: 大動脈, P: 肺動脈圧,  $P_{RV}$ : 右室圧,  $P_{LV}$ : 左室圧, Z: 肺血管インピーダンス

め, 短絡が生じる肺循環駆動圧(P)上昇以上に, P 上昇が生じる可能性もある ( $Q_C$  は過渡期を迎えると P 上昇によっても変化しないため). 一方, 三尖弁以前の短絡(心房中隔欠損症など)は拡張期短絡となるために実質的に肺循環駆動圧(P)上昇は生じずに Q のみ増加する. この場合, キャパシタンス成分が過渡現象に至らなければ, 式5において  $Q_C$  成分が増加するのみで,  $Q_R$  成分の増加は生じない. そのため P は一定に維持される. つまり C が正常範囲であれば血流量増加は相殺され肺高血圧は生じない (Fig. 5). しかしながら三尖弁以前の短絡と言えども  $Q_C$  低下に際しては早期にキャパシタンス成分の血流  $Q_C$  が過渡現象となり, 抵抗成分へ血流  $Q_R$  が増加し, 結果として P 上昇を招くこととなる. 実際, 重症肺高血圧合併心房中隔欠損症の乳児において, R 上昇よりも C 低値を伴っている場合の方が予後不良であった<sup>27)</sup>. いずれも短絡を外科的に修復することで P や Q を是正することができるが, すでに Z 上昇 (R 上昇や C 低下) が生じていた場合は正常 Q とした場合も P 上昇が生じることとなる. そのため術前に R 上昇のみならず, C 低下に焦点を当てることで術後肺高血圧の検出が可能となる<sup>5)</sup> (Table 3).

#### 左室狭窄病変あるいは左室拡張不全

左心狭窄病変あるいは左室不全は肺毛細血管相後肺高血圧 (post-capillary pulmonary hypertension) とされ, 肺静脈圧あるいは左房圧上昇の分だけ肺動脈圧上昇が生じて P が上昇する. しかし左房圧上昇は先述のように時定数  $\tau$  を低下させるため, 式8に見られる変時的血管キャパシタンスの低下を招き P は上昇

Table 3 肺高血圧を合併した心室中隔欠損3例の修復術前後における肺血行動態の比較

	症例1 生後1か月	症例2 生後3か月	症例3 生後2か月
術前			
肺体血流比	3.27	2.57	2.47
肺動脈圧, mmHg	69/30 (47)	68/32 (49)	75/26 (49)
肺体血圧比	0.78	0.86	0.80
R, WU m <sup>2</sup>	3.09	3.94	2.45
C, mL/mmHg m <sup>2</sup>	2.07	1.97	1.82
$\tau$ , sec	0.38	0.46	0.27
術後			
肺動脈圧, mmHg	23/7 (12)	28/10 (17)	40/12 (24)
肺体血圧比	0.21	0.27	0.33
R, WU m <sup>2</sup>	1.96	3.08	3.15
C, mL/mmHg m <sup>2</sup>	2.41	1.85	1.68
$\tau$ , sec	0.28	0.34	0.31

R: 肺血管抵抗係数, C: 肺血管キャパシタンス,  $\tau$ : 時定数, 肺動脈圧は収縮期圧/拡張期圧(平均圧)を示す. 3症例とも術前ほぼ同じ肺動脈平均圧を呈した心室中隔欠損症の症例の肺血行動態指標を示す. 症例1は最も典型的な症例で, 術前 R 値と C 値はほぼ正常範囲に留まり(生後1か月のため R 値が若干高値だが), 修復術後の肺動脈圧は正常に回復する. 症例2は術前 R 値が軽度上昇しているが, R 値に対する C 値はそれほど低値ではないため  $\tau$  は維持される. このような症例では術後の肺動脈圧は正常に回復する. 症例3では術前 R 値は正常範囲であるが, R 値に対する C 値が低値であるため  $\tau$  が低下している. このような症例では術後肺動脈圧上昇が遅延する.

する. 故に単純な左房圧あるいは肺静脈圧上昇による P 上昇の成分と二次的に生じた肺血管病変によって生じた肺循環インピーダンスの上昇による P 上昇の成分の関与を鑑別する必要がある. つまり R 値は正常であっても C 値低下の有無を見極めることで  $\tau$  の変化を推察できる.

### 肺胞低酸素

酸素は肺血管トーンスを決定する重要な要素である。小児肺高血圧においては先天的な気道の解剖学的要因を合併していることが多く、例えば上気道の脆弱性や、先天性心疾患による心血管の圧迫および肺疾患等がこの病態にあたる。慢性閉塞性肺疾患の患者においてC値低下は右心不全の前兆とされ、肺胞低酸素によって生じるC値低下は重症度を反映すると報告される<sup>28)</sup>。これらは低酸素による肺血管攣縮そのものや肺血管硬度上昇がR上昇やC低下を引き起こすと推察されている<sup>28)</sup>。酸素治療や呼吸補助療法が奏功することが多いため、まず肺胞低酸素状態を是正後にP変化やRC連関をみてゆくことが妥当であろう。

### 肺血管閉塞性病変

肺動脈は内膜、中膜、外膜の三層構造からなるが、肺動脈圧上昇を伴う肺血流増加が加わった場合、つまりradial forceとshear stressの両者が増加した場合、病初期は圧上昇に対する中膜平滑筋層肥厚が生じるものの、その作用が長期にわたると平滑筋細胞の形質転換を生じ増殖反応へ向かう。そして一部内膜へ遊走した細胞が内膜増殖性変化を生じさせ、閉塞性肺動脈病変となり不可逆性となる。肺動脈内腔径減少は急激なR上昇とC低下を伴うため、Zは著しく上昇する(式6より)。肺生検を実施したCHD-PH患者27例の先行研究では、何らかの肺血管病変を合併した症例では有意にC値が低値であり、 $C < 1.22 \text{ mL/mHg/m}^2$ であると感度94%、特異度64%で肺血管病変の存在を予測できた<sup>29)</sup>。また、これまでCHD-PHの関連した肺血管拡張薬の効果を検討する数多くの研究がなされてきたが、P低下やR低下をアウトカムとする研究が多く、いずれも期待される結果が示せていない<sup>30-33)</sup>。先述の通りC低下は鋭敏な予後不良因子と示されているため、今後はC改善をアウトカムとした研究が望まれる。特に肺血管拡張薬の適正使用において、臨床症状の改善はもちろんのこと、客観的指標としてC上昇を目標とした治療も期待されるのではないだろうか。

### 肺血管床低形成

肺の発生は腺様期(妊娠5~15週)から管状期(妊娠16~26週)、終末囊期(妊娠27~38週)を経て肺胞期(妊娠24~38週)となり完成されるが、肺血管の発生は、鰓弓動脈より発生した肺動脈主幹部が肺と連続し、静脈叢が左房と連続する妊娠34日目頃より肺内の間葉系毛細血管叢が形成されてゆくことで始ま

る<sup>34)</sup>。主肺動脈から分岐後15~17回の分岐を繰り返しながら約30mm径の肺門部肺動脈から1.5~2.5mm径の肺小動脈となり、10~15 $\mu\text{m}$ 径の肺胞毛細血管相へ移行してゆくが<sup>35)</sup>、生後から成人期に至るまでに、肺胞面積は20倍、毛細血管叢は35倍に拡大するとされる<sup>34)</sup>。肺血管床の60~70%が失われるまで肺動脈圧は上昇しないが<sup>36)</sup>、左右短絡の存在は肺動脈圧の上昇を助長すると予想される。Aggarwalらは肺血管床低形成を伴う横隔膜ヘルニアの患者においてCが予後を予測するのに有用であると報告しており<sup>37)</sup>、肺血管床自体の低形成がCに影響することが示唆され、この病態においてもCを評価することの重要性が高まる。しかしながら実際は、肺血管床低形成は肺血管閉塞性病変との鑑別が難しく、造影CTやMRI検査などの画像診断を駆使して血管数や容積を計測することが一助となるだろう。MRIによる評価では正常肺血管容積は50~60 $\text{mL/m}^2$ と報告されている<sup>38)</sup>。

実際の臨床では、これら5つの病態がどの程度その肺高血圧へ寄与しているかが問題となる(Fig. 8)。いくつかの具体的な事例を考えてみたい。トリソミー21に合併した左右短絡先天性心疾患(三尖弁以降の短絡)の場合、短絡による駆動圧Pの上昇があるのは確かであるが、肺血管閉塞病変、肺胞低換気、肺血管低形成のいずれの病態もP上昇に関与している可能性がある。そのため酸素負荷試験などで肺胞低換気の病態を除去し、さらにRC連関を見る必要があり、 $\tau$ 低下があれば血管閉塞性病変の進行が背景にある可能性がある。一酸化窒素吸入などをして更なる変化をみるのもよいだろう。実際、トリソミー21患者においては、R上昇よりもC低下がより術後の肺高血圧を反映する<sup>39,40)</sup>。次に、単心室、肺動脈狭窄、総肺静脈還流異常を合併した症例を考えてみたい。垂直静脈狭窄合併例では肺静脈圧が上昇し、組織学的肺動脈病変の混在も危惧されるが、RとCの両者を評価することで肺循環の状態が見えてくる。Table 4に単心室・肺動脈狭窄・総肺静脈還流異常の2例における心臓カテーテル検査を示す。症例4のように、R値が上昇していたとしても $\tau$ 低下がなければ、術後の肺動脈圧は低下する。しかし症例5のように、R値が低値であっても $\tau$ 低下を生じている場合は予期せぬ経過を辿ることもあるため注意が必要である。最後に慢性肺疾患に合併した左右短絡先天性心疾患を考えた場合、慢性肺疾患は肺血管床低形成のため著しいC低下を合併している(Table 5)。この状態において先天性心疾患による駆動圧P上昇や肺血管閉塞性病変による



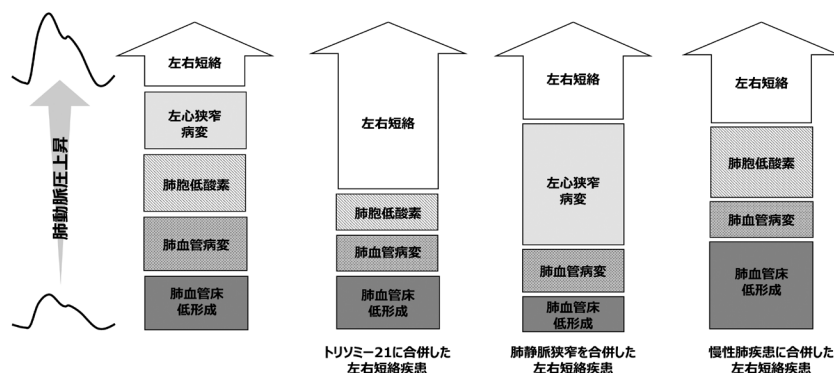


Fig. 8 様々な病態における肺高血圧の成り立ち

小児の肺高血圧では先天性心疾患による左右短絡，左心狭窄病変あるいは左室拡張不全，気道の問題による肺胞低酸素，肺血管閉塞性病変および肺血管床低形成の5つの主要病態が交絡しており，どの病態どれだけ肺高血圧に寄与しているかを診断することが重要となる。事例としてトリスミー-21に合併した左右短絡疾患，肺静脈狭窄を合併した左右短絡疾患，慢性肺疾患に合併した左右短絡疾患の3つを提示した。

Table 4 単心室・肺動脈狭窄・総肺静脈還流異常の2例（症例4: 垂直静脈狭窄あり，症例5: 垂直静脈狭窄なし）における肺血行動態の比較

	症例4 生後11日	症例4 生後4か月	症例5 生後1か月
肺動脈圧, mmHg	43/25 (32)	18/6 (10)	31/7 (18)
肺静脈圧, mmHg	15	4	6
肺体血圧比	0.71	0.20	0.40
R, WU m <sup>2</sup>	4.08	0.98	1.36
C, mL/mmHg m <sup>2</sup>	1.65	6.91	2.57
$\tau$ , sec	0.40	0.40	0.20

R: 肺血管抵抗係数, C: 肺血管キャパシタンス,  $\tau$ : 時定数, 肺動脈圧は収縮期圧/拡張期圧 (平均圧) を示す。症例4は垂直静脈狭窄に対してステント留置後，生後3か月で肺静脈修復を行った。生後11日の肺血行動態評価ではR上昇がみられるものの $\tau$ は維持されており，肺血管自体に障害がないことが予想された。実際，肺静脈修復術後は許容される肺循環状態となった。その後Glenn術を実施し経過は良好である。症例5は肺循環垂直静脈狭窄の合併はなかったものの $\tau$ が比較的低値であった。この後Glenn術を行ったものの循環不全があり経過中死亡した。

更なるC低下を合併するが，C低下が複合的に生じているため全体の病像を把握しにくい。酸素投与による肺胞低酸素の要素を改善後にRC連関をつぶさに観察する必要がある。実際，肺疾患合併がなくとも早期産児では正期産児よりもC値が低値であることから<sup>25)</sup>，肺血管床の成熟は肺循環において重要な役割を担うと考えられる。このように，各病態因子を修飾しつつPの変化やRC連関を確認することが肺高血圧の適正診断の一助となるであろう。

Table 5 慢性肺疾患に関連した肺高血圧の2症例

	症例1 慢性肺疾患 PDA	症例2 慢性肺疾患 CHDなし
介入前	生後7か月	生後7か月
肺体血流比	1.05	-
肺動脈圧, mmHg	70/35 (49)	60/27 (42)
肺体血圧比	0.94	0.66
R, WU m <sup>2</sup>	11.46	12.94
C, mL/mmHg m <sup>2</sup>	0.90	0.44
$\tau$ , sec	0.61	0.34
介入後	生後21か月	生後12か月
肺動脈圧, mmHg	41/15 (25)	46/22 (33)
肺体血圧比	0.36	0.40
R, WU m <sup>2</sup>	3.63	6.34
C, mL/mmHg m <sup>2</sup>	1.47	1.35
$\tau$ , sec	0.32	0.51

R: 肺血管抵抗係数, C: 肺血管キャパシタンス,  $\tau$ : 時定数, PDA: 動脈管開存症, CHD: 先天性心疾患, 肺動脈圧は収縮期圧/拡張期圧 (平均圧) を示す。慢性肺疾患の例ではRの上昇とともにCが著しく低値となっている。症例1は早期産 (32週) および超低出生体重児 (998g) でPDA (径2.4mm) を合併例。R上昇とC低下があるが $\tau$ は比較的高いため回復が見込めるとし，経皮的動脈管閉鎖術後に肺血管拡張薬の投与による治療を行った。治療後14か月には軽度肺高血圧が残るものの許容される血行動態となった。症例2は早期産 (在胎24週) および超低出生体重児 (826g) で重症肺高血圧合併例 (CHD合併なし)。 $\tau$ は比較的維持されていたので，在宅酸素治療に加え肺血管拡張薬導入を行った。治療によりRは約50%減少し，Cは約200%増加しており， $\tau$ の改善がみられた。Cは治療効果をより鋭敏に反映する可能性が示唆された。

## まとめ

高い循環許容量を有する肺循環では肺血管抵抗(R)と肺血管キャパシタンス(C)の両者を評価して，合成抵抗として肺循環インピーダンス(Z)を考えることが重要である。小児の肺高血圧の特徴は，短絡の存在に

よる肺駆動圧(P)上昇と肺血管特性変化によるZ値上昇に集約される。また、RとCは反比例関係にあり、その積である時定数 $\tau$ は肺血管特性を反映するが、Rが正常に近い場合は $\tau$ の変化はよりCの変化として現れやすいため、実臨床においてはCの変化に注目する必要がある、C低下はP上昇を招きやすい。適正な肺高血圧の評価のためには、実際の右心カテーテル検査より得られた肺動脈圧と肺血流量からRとCの両者を算出して吟味することが勧められる。

### 利益相反

本稿について申告すべき利益相反はありません。

### 引用文献

- 1) Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al: Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur Respir J* 2009; **34**: 888–894
- 2) Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al: Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; **53**: 1801916
- 3) Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev* 2010; **90**: 1291–1335
- 4) Wright SP, Granton JT, Esfandiari S, et al: The relationship of pulmonary vascular resistance and compliance to pulmonary artery wedge pressure during submaximal exercise in healthy older adults. *J Physiol* 2016; **594**: 3307–3315
- 5) Muneuchi J, Nagatomo Y, Watanabe M, et al: Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance among patients with pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; **152**: 507–513
- 6) Frank O: The basic shape of the arterial pulse. First treatise: Mathematical analysis. 1899. *J Mol Cell Cardiol* 1990; **22**: 255–277
- 7) Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM: Westerhof: Snapshots of Hemodynamics. 3rd eds. Springer International Publishing, 2019
- 8) Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al: Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 286–295
- 9) Muneuchi J, Ezaki H, Sugitani Y, et al: Comprehensive assessments of pulmonary circulation in children with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Front Pediatr* 2022; **10**: 1011631
- 10) Presson RG Jr., Baumgartner WA Jr., Peterson AJ, et al: Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol* 2002; **92**: 1183–1190
- 11) Langleben D, Fox BD, Orfanos SE, et al: Pulmonary capillary recruitment and distention in mammalian lungs: species similarities. *Eur Respir Rev* 2022; **31**: 210248
- 12) Saouti N, Westerhof N, Helderma F, et al: RC time constant of single lung equals that of both lungs together: A study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; **297**: H2154–H2160
- 13) Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, et al: The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; **19**: 1045–1050
- 14) Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al: McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 799–803
- 15) Douwes JM, Roofthoof MT, Bartelds B, et al: Pulsatile haemodynamic parameters are predictors of survival in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; **168**: 1370–1377
- 16) Takatsuki S, Nakayama T, Ikehara S, et al: Pulmonary arterial capacitance index is a strong predictor for adverse outcome in children with idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2017; **180**: 75–79.e2
- 17) Cheng XL, Liu ZH, Gu Q, et al: Prognostic value of pulmonary artery compliance in patients with pulmonary arterial hypertension associated with adult congenital heart disease. *Int Heart J* 2017; **58**: 731–738
- 18) Chemla D, Lau EM, Papelier Y, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance relationship in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; **46**: 1178–1189
- 19) MacKenzie Ross RV, Toshner MR, Soon E, et al: Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; **305**: H259–H264
- 20) Ghio S, Schirinzi S, Pica S: Pulmonary arterial compliance: How and why should we measure it? *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; **2015**: 58
- 21) Najjar E, Lund LH, Hage C, et al: The differential impact of the left atrial pressure components on pulmonary arterial compliance-resistance relationship in heart failure. *J Card Fail* 2021; **27**: 277–285
- 22) Iwaya Y, Muneuchi J, Sugitani Y, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance in pulmonary blood flow alterations in children with congenital heart disease. *Heart Vessels* 2022; **37**: 1283–1289
- 23) Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al: Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; **125**: 289–297
- 24) Hadinnapola C, Li Q, Su L, et al: The resistance-compliance product of the pulmonary circulation varies in health and pulmonary vascular disease. *Physiol Rep* 2015; **3**: e12363
- 25) Okada S, Muneuchi J, Nagatomo Y, et al: Pulmonary arterial resistance and compliance in preterm infants. *Int J Cardiol* 2017; **244**: 265–270
- 26) Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al: Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1688–1695
- 27) Iwaya Y, Muneuchi J, Inoue Y, et al: Relationship between pulmonary arterial resistance and compliance in patients with down syndrome. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 841–847
- 28) Weir-McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, et al: The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respir Med* 2015; **109**: 1381–1390

- 29) Muneuchi J, Ochiai Y, Masaki N, et al: Pulmonary arterial compliance is a useful predictor of pulmonary vascular disease in congenital heart disease. *Heart Vessels* 2019; **34**: 470–476
- 30) Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al: Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2007; **93**: 974–976
- 31) Monfredi O, Griffiths L, Clarke B, et al: Efficacy and safety of bosentan for pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011; **108**: 1483–1488
- 32) Vis JC, Duffels MG, Mulder P, et al: Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013; **164**: 64–69
- 33) Kaya MG, Lam YY, Erer B, et al: Long-term effect of bosentan therapy on cardiac function and symptomatic benefits in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Card Fail* 2012; **18**: 379–384
- 34) Gao Y, Cornfield DN, Stenmark KR, et al: Unique aspects of the developing lung circulation: Structural development and regulation of vasomotor tone. *Pulm Circ* 2016; **6**: 407–425
- 35) Horsfield K: Morphometry of the small pulmonary arteries in man. *Circ Res* 1978; **42**: 593–597
- 36) Dalen JE, Haynes FW, Hoppin FG Jr., et al: Cardiovascular responses to experimental pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1967; **20**: 3–9
- 37) Aggarwal S, Shanti C, Lelli J, et al: Prognostic utility of noninvasive estimates of pulmonary vascular compliance in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2019; **54**: 439–444
- 38) Ugander M, Jense E, Arheden H: Pulmonary intravascular blood volume changes through the cardiac cycle in healthy volunteers studied by cardiovascular magnetic resonance measurements of arterial and venous flow. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009; **11**: 42
- 39) Iwaya Y, Muneuchi J, Watanabe M, et al: Decreased pulmonary arterial compliance is a predictor for poor outcomes in infants with isolated atrial septal defect and pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2020; **41**: 1408–1413
- 40) Doi H, Muneuchi J, Watanabe M, et al: Characteristics of the pulmonary circulation in infants with complete atrioventricular septal defect. *Cardiol Young* 2021; **31**: 556–561